

ANESTESIA E ANALGESIA EM PEIXES TELEÓSTEOS

WildLife Clinic Congress, 2ª edição, de 24/05/2021 a 28/05/2021

ISBN dos Anais: 978-65-89908-21-0

MARQUES; Kamila Duarte Marques¹, CAVALCANTE; Lucas Vasco Cavalcante², NAKAGOMI; Caroline Shigema³, SANTOS; Ana Rita Gonçalves dos Santos⁴, MERGULHÃO; Fernanda Viana⁵

RESUMO

Resumo - Os peixes não apresentam algumas regiões cerebrais relacionadas a sensibilidade causada por dores. Por isso, o uso de anestésicos e analgésicos nesses animais ainda são pouco estudados, apesar de não existirem provas científicas de que eles não sentem dor e desconforto. Portanto, algumas pesquisas foram feitas em diferentes espécies de peixes teleósteos para analisar as reações a certos fármacos e definir as suas dosagens ideais, a fim de diminuir o estresse, promover o estado de anestesia, analgesia e auxiliar no manejo. Em uma revisão bibliográfica com literaturas publicadas entre os anos de 2003 e 2019, é apresentado drogas benéficas para anestesia e analgesia em peixes, assim como suas vantagens e possíveis efeitos colaterais, tendo como a principal empregada e com menos reações adversas, a morfina. Também é analisado o uso de anestésicos naturais, como por exemplo o óleo de cravo (eugenol) que tem se mostrado bastante eficiente em termos de indução rápida e diminuição do estresse, além de ser mais consistente em comparação a outros fármacos.

Abstract - Fish lack some brain regions related to pain sensitivity. Because of this, the use of anesthetics and analgesics in these animals is still little studied, even though there is no scientific proof that they do not feel pain and discomfort. Therefore, some researches have been done on different teleost fish species to analyze the reactions to certain drugs and define their ideal dosages to reduce stress, promote the state of anesthesia, analgesia, and aid in management. In a literature review with works of literature published between the years 2003 and 2019, beneficial drugs for anesthesia and analgesia in fish are presented, as well as their advantages and possible side effects, having morphine as the main drug employed and with fewer adverse reactions. The use of natural anesthetics is also analyzed, such as clove oil (eugenol) that is to be quite efficient in terms of rapid induction and stress reduction, as well as being more consistent compared to other drugs.

A pauta da percepção de peixes quanto a dor gera grandes debates no meio científico, por muitas pessoas acreditarem que eles não sentem dor. A fim de compreender melhor a nocicepção desses animais, recentemente os estudos nessa área têm ganhado força. Porém, para obter conhecimento concreto sobre a analgesia e anestesia em peixes, é necessário a análise em diferentes espécies pelo fato de se ter grande variedade biológica e comportamental. As associações de fármacos com doses baixas e visando vários processos da nocicepção são de suma importância, pois assim diminui-se o risco de efeitos adversos ao usar uma dose elevada de um só fármaco, conhecido como anestesia multimodal. Alguns dos fármacos associados a agentes anestésicos incluem os das classes dos benzodiazepínicos, opióides e antiinflamatórios não esteroidais. Truta arco-íris, peixe-zebra, koi e dourado são as espécies de peixes mais utilizadas para pesquisas tratando-se de analgésicos neste grupo. A principal forma de realizar a anestesia é por imersão em banho, diluindo o fármaco em água ambiente, mas também utiliza-se as vias de administração comumente usadas na medicina veterinária (intramuscular, intraperitoneal). Já foi demonstrado que peixes teleósteos apresentam alterações comportamentais e sinais de desconforto ao serem submetidos a eventos potencialmente dolorosos. Este trabalho visa analisar as consequências e os benefícios de fármacos citados na literatura, e a alteração dos efeitos entre as espécies. Trata-se de uma revisão bibliográfica, no qual utilizou-se livros e plataformas como *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *Scientific Electronic Library Online* e *PubMed* em maio de 2021. Os termos "Medicina de Peixes", "Anestesia em Peixes", "Analgesia em Peixes", "Anestésico Local em Peixes", "Opióides em Peixes", "Dor em Peixes", foram filtrados para a seleção dos trabalhos desta revisão. As literaturas selecionadas são em inglês e português, publicadas entre os anos de 2003 e 2019. Os fármacos mais empregados na anestesia em peixes são metano sulfonato de triclaína (MS-222), benzocaína, metomidato, isoeugenol e 2 fenoxietanol. Porém, este último não possui uma ação bem estabelecida, além de apresentar efeitos colaterais consideráveis como diminuição das respostas cardiovasculares, do pH e da concentração de

¹ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, kamiladuartem@gmail.com

² Graduando em Medicina Veterinária pela UPIS, lucasvascout2003@gmail.com

³ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, sn6caroline@gmail.com

⁴ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, ana.gsantosfw@gmail.com

⁵ Médica Veterinária pela UPIS - Especialista em Residência Médica pela UnB - Mestre em Saúde Animal pela UnB, mergulhaofv@gmail.com

oxigênio sérico, além do aumento de dióxido de carbono. Alterações possivelmente relacionadas ao estresse também foram citadas, como maiores concentrações de adrenalina plasmática e de glicose, e depressão imunológica. O MS-222 causa aumento da frequência cardíaca e da respiração no início da anestesia, e posteriormente podem ser observadas depressão respiratória e cardíaca. As concentrações de MS-222 e benzocaína variam de acordo com a espécie. Salmão do Atlântico (*Salmo salar*), por exemplo, tem a concentração de ambos os agentes anestésicos de 65 mg/L, enquanto que em peixes da espécie *Hippoglossus hippoglossus*, Alabote, é administrado a 80 mg/L e 40 mg/L, respectivamente. Em Bacalhau (*Gadus Morhua*), relatou-se a dose de 60 mg/L de MS-222 e 25 mg/L de benzocaína. O metomidato, um hipnótico não barbitúrico, também pode ser utilizado por imersão, mas está associado com o bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-renal e diminuição da liberação de cortisol. Os efeitos deletérios do metomidato em peixes são a respiração e a circulação reduzidas, resultando em hipoxemia e redução do pH do sangue. O eugenol (óleo de cravo) pode ser utilizado como anestésico inalatório ou disperso em água em temperaturas mais altas para anestesiá-los peixes de águas tropicais. Por ser lipossolúvel, este óleo precisa ser misturado com etanol, uísque ou cachaça antes do banho anestésico. Doses de 25 mg/L a 60 mg/L são suficientes para anestesiá-los um peixe por aproximadamente 1 minuto. Esse óleo é útil em tempos de indução rápidos, diminuição do estresse e se mostra consistente em comparação com outros anestésicos, apesar de estar associado a algumas alterações de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Sneddon concluiu que a morfina administrada à truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) melhorou os efeitos de um estímulo potencialmente doloroso, com redução de comportamento anômalo, concluindo que a morfina é um analgésico eficaz em truta arco-íris, mas não está livre de efeitos colaterais. Frederic Chatigny et al encontraram alterações cardiovasculares e respiratórias como potenciais efeitos colaterais da administração de opióides em peixes, mas também cita que a morfina é o analgésico mais estudado e o que mostrou melhores efeitos benéficos nestas espécies. Em alguns casos, a administração de morfina reduziu significativamente os comportamentos que podem estar associados à dor em peixes dourados comuns (*Carassius auratus*), carpa (*Cyprinus carpio*), truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) e peixe-zebra (*Danio rerio*). Também apresentou efeitos anti-inflamatórios em carpas. A retirada da morfina foi estudada usando peixe-zebra, e vários efeitos ansiogênicos foram relatados quando a morfina foi retirada após uma semana de administração crônica. O butorfanol, outro opióide que também é citado como uma alternativa, não demonstrou efeito analgésico em peixes *Scyliorhinus retifer*. As propriedades farmacocinéticas do meloxicam foram investigadas em tilápia do nilo (*Oreochromis niloticus*) e descobriu-se que este peixe elimina o fármaco mais rápido que mamíferos. Portanto, manter a concentração plasmática ideal seria um problema por exigir um manuseio intenso do peixe, gerando estresse, sem demonstração de benefícios claros. A benzocaína (4-aminobenzoato de etila) e o MS-222, fármacos do mesmo grupo do 3-aminobenzoato de etila, metanossulfonato de tricocaína e metacocaína, são amplamente utilizados na medicina como analgésicos tópicos. Ambos são liberados para utilização na aquicultura. O MS-222 bloqueia os canais de sódio, levando à inibição dos potenciais de ação além da condução nervosa, e, diferentemente desses efeitos, o metomidato age inibindo receptores GABA. A farmacocinética da morfina em peixes é semelhante à dos mamíferos, porém, nesses organismos aquáticos a taxa de excreção é mais lenta, com uma meia-vida de 37 horas e o tempo de eliminação total de 56 horas. Anestésicos locais são utilizados na abordagem destes animais, e podem entrar balanceando a anestesia, por reduzir o volume de fármacos gerais e, consequentemente, a depressão cardiovascular. Além de serem suficientes para procedimentos rápidos e pouco invasivos. Em bacalhau, a administração de novocaína reduziu respostas reflexas, e a lidocaína, na dose de 1 mg/kg, reduziu respostas comportamentais e fisiológicas adversas à dor em truta arco íris. Mas, não é o suficiente para considerar seguro na clínica de peixes. Outros estudos também investigaram o uso de lidocaína em larvas de peixe-zebra, e relataram redução da atividade em resposta à exposição ao ácido acético e água quente, assim como a morfina adicionada à água ambiente (48 mg/L). A imersão, por 45 minutos, de peixes em baixas doses de lidocaína a 2 ou 5 mg/L também mostrou efeitos benéficos na atividade e ventilação. Outros fármacos têm sido estudados em relação à analgesia de peixes, embora com pouca frequência. Quando administrado em água ambiente, clonidina (5 µM) e amitriptilina (0,5 µM) mostraram-se eficazes na reversão da aversão térmica em peixes-zebra, 22 mas gabapentina (100 µM) foi ineficaz. A medetomidina (0,025mg/kg IM) teve alguns efeitos benéficos, na medida em que sua administração diminuiu a CAM do MS-222, necessário para prevenir uma resposta a um estímulo nocivo em peixes dourados. Tânia Martins et al informa que a resposta aos agentes anestésicos varia consideravelmente em diferentes espécies e que as doses devem ser modificadas para cada espécie. Em espécies grandes, a administração por via intramuscular, intracelomática e intravenosa pode ser utilizada, principalmente quando a indução no tanque não é prática, como em instalações de manutenção grandes e requerimento de segurança de pessoal. O local adequado na maioria das espécies para a abordagem intramuscular é na área dorsal do lombo, que está adjacente à nadadeira dorsal, porém essa abordagem pode

¹ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, kamiladuartem@gmail.com

² Graduando em Medicina Veterinária pela UPIS, lucasvascout2003@gmail.com

³ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, sn6caroline@gmail.com

⁴ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, ana.gsantosfw@gmail.com

⁵ Médica Veterinária pela UPIS - Especialista em Residência Médica pela UnB - Mestre em Saúde Animal pela UnB, mergulhaofv@gmail.com

gerar recuperação prolongada e necessidade de suporte ventilatório. No procedimento anestésico pode haver diminuição da oxigenação e acidemia, que podem ocorrer quando os níveis de compostos nitrogenados estão altos. Sendo assim, para reduzir estes riscos é recomendado jejum de 12 a 24h antes do procedimento. A importância do protocolo anestésico está relacionada com a oferta de conforto ao animal, alívio da dor, do estresse, e com o fato de facilitar o manejo. As associações de fármacos com doses baixas somada a análise de parâmetros fisiológicos e bioquímicos são necessárias para diminuir as reações adversas. Com base nos dados obtidos, existem opções analgésicas benéficas para peixes, como a morfina. Além disso, foi observado que a resposta aos agentes anestésicos depende da espécie do animal e as formas de administração são variadas, podendo ser intramuscular, intracelomática, intravenosa, inalatória ou em banho anestésico. O crescimento dos estudos na área é necessário para que os padrões sejam melhor definidos e para que se conheça as limitações das espécies, além dos benefícios e maléficos que cada droga pode causar.

Referências

Brown, EN; Pavone, KJ; Naranjo, M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. 127 (5): 1246-1258, Nov 2018.

Chatigny, Frederic; Creighton, Catherine M; Stevens, E Don. Updated review of fish analgesia. *Journal of the American Association for Laboratory Science*, Vol. 57 (1), 5-12, Jan 2018.

Davis, MR.; Mylniczzenko, N.; Storms, T; Raymond, F; Dunn, JL. Evaluation of intramuscular ketoprofen and butorphanol as analgesics in chain dogfish (*Scyliorhinus retifer*), 2006.

Fredholm, DV; Mylniczzenko, ND; KuKanich, B. Pharmacokinetic evaluation of meloxicam after intravenous and intramuscular administration in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J Zoo Wildl Med* 47: 736-742, 2016.

Kioshi, Luís Antônio; Inoue, Aoki; Moraes, Gilberto. 2007. Óleo de cravo: Um Anestésico Alternativo para o Manejo de Peixes. Folheto Embrapa Amazônia Ocidental, ISSN 1517-3135, 2007.

Lumb & Jones. Anestesiologia e analgesia em veterinária / Kurt A. Grimm... [et al. Revisão técnica Flavio Massone; Tradução Idília Vanzellotti, Patrícia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. — 5.ed -Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017.

Martins, Tânia; Valentim, Ana; Pereira, Nuno; Antunes, Luis Marques. Anaesthetics and analgesics used in adult fish for research: A review. *Laboratory Animals Limited*, 0(0): 1-17, Out 2018.

Sneddon, Lynne U. Clinical anesthesia and analgesia in fish. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 21 (1), 32-43, 2012.

Sneddon, Lynne U. (2003). The evidence for pain in fish: the use of morphine as an analgesic. *Appl Anim Behav Sci* 83:153-162, 2003.

PALAVRAS-CHAVE: analgesia, anestesia, peixes, dor, estresse, analgesia, anesthesia, fish, pain, stress

¹ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, kamiladuartem@gmail.com

² Graduando em Medicina Veterinária pela UPIS, lucasvascout2003@gmail.com

³ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, sn6caroline@gmail.com

⁴ Graduanda em Medicina Veterinária pela UPIS, ana.gsantosfw@gmail.com

⁵ Médica Veterinária pela UPIS - Especialista em Residência Médica pela UnB - Mestre em Saúde Animal pela UnB, mergulhaofv@gmail.com